

**Über die Kallikreinausscheidung im
Harn nach körperlicher Leistung**

Bernhard Kubanek

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555622_0044

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. R. Zenker
Sportmedizinische Abteilung: Prof. Dr. M. Pöschl

Über die Kallikreinausscheidung im Harn nach körperlicher Leistung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Kubanek
aus Freiburg/Breisgau

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. M. PÖSCHL
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Dr. E. WERLE
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 6. 1961



INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

B. Literaturbesprechung

I. Über das Kallikrein

- a) Seine Entstehung und Wirkung im Blutkreislauf
- b) Über das Kallidin, seine Wirkung und Ausscheidung
- c) Ausscheidung des Kallikreins im Harn

II. Die physikalischen und chemischen Veränderungen im Blut bei Muskelarbeit und ihr Einfluss auf die lokale Durchblutung

- a) Die physikalische und chemische Veränderung im Blut bei und nach Muskelarbeit
- b) Über den Einfluss der lokal entstandenen Abbauprodukte, insbesondere der H-Ionenkonzentration auf die Muskelarbeit

III. Frühere Untersuchungen über die Kallikreinausscheidung nach körperlicher Arbeit

C. Methodik und Versuche

D. Versuchsergebnisse und Schlussfolgerungen

E. Zusammenfassung

Alles Lebendige ist einer dauernden Zustandsänderung unterworfen und erfordert eine ununterbrochene Neuanpassung und Neueinstellung, dazu ist die ständige Fähigkeit von Energiebereitstellung und Energieentfaltung notwendig. Ändern sich Umwelteinflüsse über einen bestimmten Normalbereich hinaus (z. B. sportliche Leistung, Höhenklima usw.), so sorgt das vegetative System für Anpassungsmöglichkeiten an die veränderten Umweltbedingungen. Als VEGETATIVES SYSTEM bezeichnet man die Funktionseinheit einer Vielzahl der mannigfaltigen Steuereinrichtungen, die eine in sich abgestimmte Gesamtleistung ermöglichen und die funktionelle Einheit des Organismus gewährleisten. Das VEGETATIVE SYSTEM stellt eine vielfältige nervös-hormonale-humorale Funktionseinheit dar. Funktionell zusammengehörige Organe werden im vegetativen System zu Funktionskreisen zusammengefasst, die eine gewisse Eigenständigkeit besitzen. Der Funktionskreis KREISLAUF umfasst den Lungen- und den Körperkreislauf einschliesslich Herz, die Gefässe und die dazugehörigen reflektorischen, nervös hormonalen und humoralen Selbststeuerungseinrichtungen. Ein Teil dieser hormonalen Steuerungseinrichtungen, die aus dem Zusammenspiel der körpereigenen kreislaufaktiven Stoffen besteht, und sowohl den Blutkreislauf im Ganzen als auch die lokale Durchblutung einzelner Körpergebiete regelt, ist das KALLIKREIN.

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, ob Kallikrein nach körperlicher Leistung vermehrt oder vermindert im Harn ausgeschüttet wird.

I. ÜBER DAS KALLIKREIN

a) Seine Entstehung und Wirkung im Blutkreislauf

E. K. FREY und KRAUT (1) beschrieben 1928 zum ersten Mal das Kallikrein als eine kreislaufaktive Substanz aus dem Harn.

Als wichtigste Produktionsstätte wurde das Pankreas angenommen (FREY, KRAUT, WERLE). Das Kallikrein wird sowohl mit den Pankreasfermenten exkretorisch in den Darm ausgeschieden als auch in das Blut, also inkretorisch (FREY, WERLE). Doch stellt sich in späteren Arbeiten von WERLE und RODEN heraus, dass das Pankreas nicht der einzige Ort ist, an dem Kallikrein gebildet und ausgeschieden wird. Auch in den Speicheldrüsen und ihrem Sekret, dem Mundspeichel, konnte es nachgewiesen werden. Nach neueren Arbeiten kommt es noch in weiteren Organen vor, so z. B. in der Niere und im Darm, ähnlich wie das Serotonin (persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Werle).

Von diesen Entstehungsorten gelangt es innersekretorisch in die Blutbahn. Wahrscheinlich wird aber auch der exkretorische Anteil im Darm resorbiert und kommt auf diesem Weg in das Blut. Hier trifft es auf eine Substanz, die seine Wirkung als Kreislaufaktives Hormon aufhebt (BAUER, FREY, KRAUT, WERLE). Diese Substanz wird als Inaktivator bezeichnet und ist ein hochmolekularer Eiweisskörper des Serums, der tierische Membranen nicht zu durchdringen vermag (WERLE).

Das Kallikrein, das in den Blutkreislauf gelangt und dort aber nicht zur Wirkung kommt, wird nicht zerstört, sondern lediglich in eine pharmakologisch unwirksame Verbindung übergeführt. Dieser Inaktivierungsprozess kann rückgängig gemacht werden, sobald die Kallikreinwirkung zur Regulation des Blutkreislaufes erforderlich ist.

Werden zwei Einheiten Kallikrein in ein blutgefülltes Stück Vena jugularis, die oben und unten zugeklemmt ist, eingespritzt, und werden diese Klemmen nun erst nach einer Stunde geöffnet, so zeigt sich keinerlei Kreislaufwirkung. Dagegen tritt die Kallikreinwirkung auf, wenn der Versuch bei einer blutentleerten Vene gemacht wird.

Dieser Inaktivierungs- und bei Bedarf Aktivierungsvorgang ist eine reversible Gleichgewichtsreaktion, die von mehreren Komponenten abhängig ist. Das heisst: neben der inaktivierten Verbindung sind freies Kallikrein und freier Inaktivator in gewissen Mengen in der Blutbahn. Diese mehr oder weniger kleinen Mengen von freiem Kallikrein können zusammen mit anderen kreislaufwirksamen Faktoren den Gefässtonus bestimmen.

Es kann folgende Gleichgewichtslage, die vom Massenwirkungsgesetz abhängig ist, formuliert werden:

Kallikrein + Inaktivator $\rightleftharpoons$ inaktive Verbindung

Die Gleichgewichtslage wird beeinflusst durch eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration. Zwischen pH 7,5 und 8,5, also im schwach alkalischen Bereich, liegt das Gleichgewicht fast vollständig auf der Seite der inaktiven Verbindung. Ändert sich der pH-Wert mehr zur alkalischen oder mehr zur sauren Seite, so verschiebt sich das Gleichgewicht immer mehr nach der Seite der freien Komponenten, das heisst, das kreislaufaktive Kallikrein wird vermehrt frei (WERLE). Jeder lokale Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration in der Blutbahn, auch schon eine geringe Verschiebung der Blutreaktion, wird also die Freilegung von aktivem Kallikrein veranlassen. Dieses freigelegte Kallikrein erweitert zunächst rein lokal die Kapillaren und Arteriolen. Bei einer stärkeren Säuerung des Blutes kommt es wahrscheinlich im gesamten Blutkreislauf zur Kallikreinfreilegung und damit zur Wirkung.

Injiziert man beim Hund 0,5 ccm 0,1 n Salzsäure, so erhält man die gleiche Kreislaufwirkung wie bei der Einspritzung von 1 K.E.[†]) Dabei verändert sich aber die Reaktion des Gesamten nicht, da die Säure durch das grosse Pufferungsvermögen des Blutes abgefangen wird. Dieses Beispiel zeigt, bei welcher geringfügigen pH-Verschiebungen Kallikrein aus der inaktiven in die aktive Verbindung übergeführt wird.

Welche weiteren Wirkungen hat das Kallikrein im Blutkreislauf? E.K. FREY zeigte meist, dass es bei einer intravenösen Injektion von nur wenigen Kubikzentimetern Harn zu einer charakteristischen Änderung des Blutdrucks kam, und zwar

[†]) 1 K.E. = 1 Kallikrein-Einheit ist diejenige Menge Kallikrein, welche in 5 ccm dialysiertem normalen menschlichen Harn enthalten ist, sofern diese Probe von einer Menge von etwa 50 l entnommen ist.

sank der mittlere Blutdruck. Nach etwa einer halben Minute oder auch etwas später, je nach der verabfolgten Menge, kam es wieder zu den anfänglichen Blutdruckwerten. Aus dem Harn, der diese charakteristische Veränderung verursachte, wurde das Kallikrein dargestellt. Es bewirkt also bei intravenöser Injektion eine Erweiterung der peripheren kleinsten Blutgefäße und dadurch eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks.

KRAYER und RUEHL zeigten am Herzlungenpräparat eine deutliche Vermehrung der Blutmenge, die aus dem Sinus coronarius ausfließt (bis 80 % der Ausgangsdurchblutung). Ebenfalls eine Mehrdurchblutung der Coronarien nach Kallikrein zeigte E. W. GREENE.

FREY, WERLE und SACKERS sahen eine vermehrte Hautdurchblutung am Kaninchenohr nach Kallikreininjektion. Beim Menschen trat nach der intravenösen Injektion von 5 K.E. eine flüchtige Rötung des Gesichts, des Halses und der Brust auf. Dabei werden Haut und Muskeln vermehrt durchblutet.

GALENHOFER, HEUSEL und PAPENBERGER erhöhten durch 100 E inaktiviertes Kallikrein in praktisch allen Fällen die Muskeldurchblutung um 200 % gegenüber dem Ruhewert. Der mittlere Blutdruck sinkt und die Pulsfrequenz steigt um 40 % an. Dies zeigt, dass die Mehrdurchblutung auf Vasodilatation beruht.

Auch die anderen Gebiete des Blutkreislaufs wurden verschiedentlich untersucht. Doch erfolgt diese Mehrdurchblutung bevorzugt im Koronarkreislauf, in der Haut, im Gehirn und in der quergestreiften Muskulatur. Bei all diesen Ergebnissen ist jedoch zu bedenken, dass die verwendeten Mengen von Kallikrein meist unphysiologisch hoch sind.

b) Das Kallidin und seine Wirkung

Wahrscheinlich wird die physiologische Wirkung des Kallikreins wenigstens zum Teil durch ein Peptid ausgeübt, das Kallidin genannt wird. Es entsteht in der Blutbahn aus einem kreislaufunwirksamen Eiweisskörper, dem Kallidinogen in einer Fermentreaktion, die durch das aktivierte Kallikrein bewirkt sind. Seine Wirkung ähnelt der des Kallikreins, nur ist sie flüchtiger. Das Kallidin wird durch ein Ferment, das im Organismus überall vorhanden ist, zerstört. Im Gegensatz zum Kallikrein ist es also nicht reversibel aktivierbar. Im Serum ist Kallidinogen nicht in unbegrenzter Menge vorhanden und ist daher durch grössere Gaben von Kallikrein erschöpfbar. Vielleicht ist das Kallidinogen daher ein begrenzender Faktor der Kallikreinwirkung (WERLE, BEREK, SCHWERTFEGER).

c) Ausscheidung des Kallikreins und seine Konzentration im Harn:

Kallikrein wird immer im Ham von Menschen gefunden. Die Konzentration von Kallikrein dagegen ist bei den einzelnen Menschen recht verschieden. Beim gesunden erwachsenen Menschen wurden Konzentrationen im Höchstfall von 0,6 K.E. pro Kubikzentimeter Harn und als geringster Wert 0,04 K.E. gefunden. Doch sind die Werte bei der gleichen Person viel geringeren Schwankungen unter-

worfen. Nimmt man die gesamte Tagesausscheidung im 24-Stunden-Urin, so zeigt es sich, dass die Tagesproduktion an Kallikrein bei demselben Menschen ungefähr gleich bleibt. Dabei ist die Schwankung der Kallikreinkonzentration der des Harnvolumens entgegengesetzt. Nach WERLE, KRAUT, FREY ist die niedrigste Tagesausscheidung bei gesunden Erwachsenen 61 KE und die höchste 550 KE.

Es ist noch unbekannt, ob die Nieren das im Blut immer in kleineren Mengen vorhandene freie Kallikrein ausscheiden, oder ob sie aus der inaktiven Verbindung Kallikrein freilegen und ausscheiden. Weiterhin ist nicht geklärt, ob Kallikrein im Blute abgebaut wird oder ob es auch auf anderen Wegen den Körper verlässt. Auch das Kallidin ist nach unseren Untersuchungen ein physiologischer Bestandteil des Urins.

II. DIE PHYSIKALISCH-CHEMISCHEN VERÄNDERUNGEN IM BLUT BEI MUSKELTÄTIGKEIT UND IHR EINFLUSS AUF DIE LOKALE DURCHBLUTUNG

a) Die physikalisch-chemischen Veränderungen im Blut

Die normale Reaktion des Blutes liegt bei 7,4 pH. Diesen Wert versucht der Organismus möglichst konstant zu halten. Das geschieht einerseits durch die Pufferungssysteme, deren wichtigstes die Bicarbonatpuffer sind, andererseits durch die Abatmung von CO_2 in der Lunge, durch die Sekretion eines je nach den Verhältnissen mehr sauren oder alkalischen Harns in der Niere, und in der Haut durch die Schweißdrüsen, welche einen Teil der Milchsäure ausscheiden können, die sich bei anstrengender Tätigkeit im Blut anhäuft. Die Pufferungskapazität hängt ab von der Alkalireserve, die aus dem Alkali der Plasmaeweißkörper, des Hämoglobins und der Alkalichloride besteht.

Diese Pufferung wird besonders bei schwerer Muskularbeit durch saure Stoffwechselprodukte belastet. Es wäre also zu erwarten, dass die Pufferungskapazität beim Training ansteigt.

FULL und HERXHEIMER fanden bei Sportlern erhöhte Werte der Alkalireserve von 72,12 Volumprozent, gegenüber 65,15 Volumprozent bei Nichtathleten. STEINHAUS und THÖRNER konnten einen Anstieg der Alkalireserve bei Hunden nach Training feststellen. Nach DENNIG steigt die Arbeitskapazität, wenn Alkalireserve künstlich erhöht wird.

Dagegen fanden ROBINSON, EDWARDS und DILL, dass die Werte der Alkalireserve von fünf bekannten Langstreckenläufern in den Grenzen der Norm waren.

Nach einer späteren Untersuchung von ROBINSON und HORMON blieben die Basalwerte der Alkalireserve und Blutmilchsäure unverändert bestehen.

Die Pufferungskapazität des Blutes wird nach der Muskularbeit in erster Linie von der Milchsäure, die bei der Muskularbeit entsteht, beansprucht. Als durchschnittliche Werte nach schwerer kurzer Muskularbeit werden Blutmilchsäurewerte von 100 mg %, gelegentlich sogar bis 200 mg % gefunden, gegenüber 10-20 % in Ruhe. Dabei steigt die Milchsäurekurve bis etwa 5 Minuten nach Beendi-

gung der Arbeit an und fällt dann kontinuierlich in 1-2 Stunden zum Ruhewert ab. Bei mittelschwerer Arbeit von nicht zu langer Dauer zeigt die Blutmilchsäurekurve einen ähnlichen Verlauf, nur mit dem Unterschied, dass der Maximalwert niedriger ist und der Ruhewert in kürzerer Zeit erreicht wird (HILL, LUPTON, LONG, HIMWICH und BARR).

DILL, TALBOT und EDWARDS untersuchten eine Anzahl junger Leute vor, während und nach einem Lauf von 20 Minuten Dauer bei einer Laufgeschwindigkeit von 9,3 km pro Stunde. Die Ruhewerte der Blutmilchsäure waren bei allen Versuchspersonen annähernd gleich. Die Laufarbeit beeinflusste die Milchsäurewerte der einzelnen Menschen in verschiedener Weise. Der Anstieg der Milchsäurewerte im Blut stand mit dem Trainingszustand der einzelnen Personen im Verhältnis. Die Milchsäurekonzentration erhöhte sich bei den gut trainierten, für die dieser Lauf offenbar keine grössere Belastung bedeutete, nur wenig, während sie dagegen bei den untrainierten eine gewaltige Steigerung erfuhr.

BANG versuchte in sehr intensiven Studien den Zusammenhang zwischen Arbeit und Milchsäure zu klären. Er variierte die Schwere der Arbeit von 720-2740 mkg pro Minute bei einer Dauer von 1-41 Minuten. Der "steady state" wurde im Allgemeinen nach 5 Minuten erreicht. Dies war auch der Zeitpunkt, kurz bevor die Milchsäure ihren Höchstwert erreicht hatte. Danach fällt die Milchsäure kontinuierlich ab, um sich dem Ruhewert zu nähern. Er zieht daraus die Schlussfolgerung, dass die Zunahme der Blutmilchsäure im Anfangsstadium jeder Muskelarbeit die Folge der ersten anerob erfolgenden Muskelkontraktion ist. Die gelegentlich beobachtete Spätzunahme der Milchsäure in der konstanten Phase führt BANG darauf zurück, dass bei der Ermüdung neue vorher ruhende Muskeln zur Arbeit herangezogen werden, deren erste Kontraktion auch anerob erfolgt. BANG zeigte weiterhin, indem er die Arbeitsintensivität und Dauer variierte, und die Arbeit in den verschiedenen Stadien des anfänglichen Milchsäureanstiegs abbrach, dass die Milchsäure weiterhin in der Erholungsphase anstieg, als ob die Arbeit fortgesetzt wurde, um dann langsam zum Ruhewert zurückzukehren wie im "steady state" der konstanten Muskelarbeit. Bei kurz dauernder maximaler Arbeit kehrt die Milchsäurekonzentration erst in der Erholungsphase zur Norm zurück. FRIEDMANN und BABORKA beobachteten nach 2,6 Minuten erst Treppauf-, dann Treppablaufen einen Anstieg der Milchsäure (max. 188 mg%) bis 5 Minuten nach der Übung, dann fiel sie ab. Nur bei einer sehr anstrengenden, über einen längeren Zeitraum durchgeführten Maximalarbeit, bei der die Sauerstoffversorgung des Muskels ungenügend ist, erhöht sich der Milchsäuregehalt im Blut. Die Wirkung der Arbeitsintensität besteht also darin, dass bei zunehmender Arbeitsgeschwindigkeit die Milchsäure ansteigt. Milchsäure erscheint also vermehrt im Blut, wenn die Sauerstoffversorgung ungenügend ist.

PREBEN ESKILDEN machte ähnliche Untersuchungen wie BANG über den Milchsäuregehalt des Kapillarblutes bei der Arbeit auf dem Fahrradergometer. Er stellte dabei regelmässig einen Anstieg bis zu einem Gipfel fest, auf den ein leichter Abfall zu einem gleichmässigen Niveau erfolgte, das während der Dauer der

Arbeit beibehalten wird. Beim Untrainierten ist dieser Anstieg schneller als beim Trainierten. Ausserdem wies er nach, dass bis zu einer bestimmten Leistungshöhe der Anstieg der Milchsäure proportional der Leistung ist, später erfolgt der Anstieg schneller.

Auch nach JERVELL wächst die Konzentration der Blutmilchsäure mit der Menge der geleisteten Arbeit. Bei kurzer schwerer Arbeit kommen höhere Werte vor als bei längerer leichter Arbeit. Einen Anstieg der Blutmilchsäure mit der zunehmenden Schwere der Arbeit am Ergometer bestätigt ebenso ASMUSSEN. VOSS kommt zu dem Ergebnis: Sicher ist, dass die Milchsäure neben der Kohlensäure die einzige Säure von quantitativer Bedeutung ist. Mangelndes Training und eine geringe Ausbildung der durch die Arbeit beanspruchten Muskulatur sind Faktoren, welche die Blutmilchsäure steigern. Training und reiche Muskulatur bedingen einen geringen Anstieg.

Die Reaktion des Blutes wird auf Grund der oben erwähnten Tatsachen nur in geringem Masse verändert, obwohl der Anstieg der sauren Stoffwechselprodukte, besonders der Milchsäure erheblich sein kann. Nach DILL wird das Blut allmählich etwas sauer, da die Abnahme der Kohlensäuretonsen mit der Abnahme des Bicarbonats nicht Schritt hält, weil ja das Bicarbonat von der Milchsäure in Anspruch genommen wird. MARGARIA und TALENTI liessen eine Versuchsperson 30 Sekunden bei maximaler Geschwindigkeit am Ort laufen. Danach fanden sie eine deutlich messbare Erniedrigung des pH Wertes. Wenn dagegen die Versuchspersonen 15 Minuten 15 mal in der Minute auf einen 25 cm hohen Schemel hinauf und von ihm herab stieg, was einer Arbeitsleistung von 7,4 mkg pro Sekunde entsprach, so war die pH Änderung im Blut geringer aus bei der Laufübung. Das pH erreicht seinen tiefsten Punkt nicht unmittelbar, sondern erst 3-4 Minuten nach Beendigung der Arbeit und kehrt erst nach etwa einer halben Stunde zur Norm zurück. Dies würde mit den von BANG gezeigten Veränderungen der Milchsäurewerte übereinstimmen. LAUG fand nach anstrengender Laufarbeit beim Menschen pH Erniedrigungen von 0,3. DULIGE berichtet über pH Änderungen nach dosierter Arbeit: Bei leichter körperlicher Arbeit wird eine Änderung bis zu 0,13 pH selten überschritten, während bei starker Anstrengung im toten Punkt Änderungen bis zu 0,25 pH beobachtet wurden. Während der Arbeit ist eine Koppelung zwischen pH, Arbeitsleistung und Atemfrequenz beobachtet worden, einer Erhöhung des pH entspricht auch eine erhöhte Atemtätigkeit.

NIELSEN untersuchte neben der aktuellen Reaktion des arteriellen Blutes auch die alveoläre Kohlensäure. Dabei fand er, dass sich diese beiden Werte in der konstanten Phase der Muskelarbeit nur unbedeutend vermehren.

FRANCES, HELLEBRANDT, BAERNSTEIN und S. HOPES beobachteten nach einer Stunde schwerster Arbeit bei hoher Arbeitsgeschwindigkeit (z.B. am Fahrrad-ergometer 984 mkp/min.) eine durchschnittliche Verschiebung des pH Wertes von 7,51 - 7,46. Ähnliche Werte fanden sie bei erschöpfender Arbeit. Eine leichte Arbeit veränderte den pH Wert nicht. Ausserdem sahen sie eine starke Verminderung des Kohlendioxydverbindungsvermögens von durchschnittlich 26 Volumprozent.

Eine Stunde nach der Übung kehrte das Plasmabicarbonat annähernd zum Ruhewert zurück.

HEUSNER und BERNAUER massen das pH im Blut der Vena cubitalis bei sorgfältiger, Verluste an CO_2 vermeidender Technik. Sie fanden bei Ruhe praktisch eine Konstanz des pH mit einer Standardabweichung von $\pm 0,003$ pH. Hingegen fand sich bei 34 Versuchspersonen eine Minute nach einem bis zur Erschöpfung durchgeführten Lauf auf einer Treibahn mit 8,6 % Steigung und einer Geschwindigkeit von 10 Meilen pro Stunde eine mit mässiger Korrelation um so grössere Abnahme des pH Wertes, je länger die Versuchsperson den Lauf durchgehalten hatte. Eine ausgesprochene Korrelation ergab sich bei 2 Versuchspersonen, Spitzensportlern, welche längere Zeit ausgesetzt hatten, im Verlaufe eines neuen Trainings. Beide liefen auf der Höhe des erneuten Trainings, bis das pH auf 6,9 abgesunken war.

GOLLWITZER-MEIER und DUNKER untersuchten das Blut pH eines Warmblütermuskels während der Tätigkeit. Dabei fanden sie drei Phasen der Blutreaktion: Auf eine flüchtige saure Phase mit einer pH Verschiebung von -0,01 bis -0,03 pH, die ungefähr 20 bis 30 Sekunden dauerte, folgt eine deutliche Alkalinität von +0,01 bis +0,06 pH, die 90 bis 120 Sekunden dauerte. Anschliessend kommt es zu einer starken und langen Acidität bis -0,16 pH. Zur Dauer und zum Ende der Muskelarbeit hat diese dreiphasige Reaktionsänderung keine Beziehung. Bei länger dauernder Muskelarbeit ist dieser Übergang am Ende der zweiten Minute. Diese Untersuchung kann mit den vorigen Ergebnissen in Einklang gebracht werden, wenn man in Betracht zieht, dass die vorher beschriebenen Untersuchungen am Ende der Arbeit gemacht worden sind, also in der Phase der lang dauernden Acidität.

Auch im Coronarvenenblut und Coronararterienblut konnte GOLLWITZER-MEIER eine Änderung der absoluten Reaktion nachweisen: Am denervierten Herzlungenpräparat bei der Erhöhung der Durchblutung oder Erhöhung des Widerstandes, also bei Belastung, verschiebt sich die Reaktion des Coronarvenen- und Coronararterienblutes kurzdauernd etwas nach der sauren Seite; dann anhaltender nach der alkalischen Seite. Die Verschiebungen nach beiden Seiten sind gering, wahrscheinlich infolge der hohen Durchblutung des denervierten Herzens. Die Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite fällt zeitlich in die Phase der dynamischen und energetischen Anpassung des Herzens an die vermehrte Arbeit. Diese Reaktionsverschiebung kann nur in den Stoffwechselvorgängen des Herzens zu suchen sein. Entweder kommt es vorübergehend zur Säureabgabe ins Blut oder zur verringerten Säureentnahme aus dem Blut.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Bei der Muskelarbeit steigt die Blutmilchsäure an, und zwar umso stärker, je schwerer die Arbeit und je grösser der Sauerstoffmangel ist. Dadurch wird die Pufferungskapazität des Blutes stark beansprucht, das pH- und das CO_2 -Bindungsvermögen des Blutes sinkt.

b) Über den Einfluss der lokal entstandenen Abbauprodukte, insbesondere der H-Ionenkonzentration auf die Muskeldurchblutung

Die Gefässerweiterung in tätigen Organen, die zu einer Vermehrung des Blutstroms auf den 6- bis 8fachen Betrag des Ruhewertes führt, ist in ihren Ursachen noch nicht vollständig geklärt. ATZLER und LEHMANN untersuchten systematisch bei künstlicher Durchströmung die Bedeutung des aktiven Wasserstoffes für den Gefäßtonus. Sie stellten fest, dass Änderungen der absoluten Reaktion den Gefäßtonus entscheidend beeinflussen können. Die ermittelten Werte für eine Tonusveränderung lagen ziemlich hoch, nämlich bei 0,21 pH. LEAKE, HALL und KOEHLER durchströmten die Kapillaren von Fröschen mit gepufferten Phosphatlösungen von bekannter Wasserstoffionenkonzentration. Es zeigte sich, dass das Maximum der Erweiterung der Blutgefäße bei Werten von pH 7,2 liegt. Es genügen aber schon ganz kleine Verschiebungen der H-Ionenkonzentration, um das Gefäßkaliber zu beeinflussen. Dies ist notwendig, wenn man die H-Ionenkonzentration als lokalchemische Kreislaufregulation annimmt, da es ja unter physiologischen Bedingungen, wegen des starken Pufferungsvermögens des Blutes nur zu geringen pH-Verschiebungen kommt.

Nach GANTER kann kein Zweifel bestehen, dass bei der Muskeltätigkeit selbst Produkte entstehen, die lokalgefässerweiternd wirken und einen vermehrten Zustrom von Blut in das tätige Organ veranlassen. Am Ort der Tätigkeit, wo die H-Ionenkonzentration des Gewebes und des Blutes beträchtlich steigt, tritt die periphere Erweiterung der Gefäße in Erscheinung.

FLEISCH mass der Wasserstoffionenkonzentration als gefässdilatierendem Faktor grosse Bedeutung bei. Die von ihm ermittelten Schwellenwerte liegen bedeutend niedriger als die von ATZLER und LEHMANN, so dass schon die blosse Minderung des Pufferungsvermögens als Reiz wirkt. Er bewies weiterhin, dass die Kohlen- und Milchsäure nicht spezifisch gefässdilatierend wirken, sondern, dass durch eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration eine Mehrdurchblutung eintritt. Neutrales Laktat jedoch ist fast unwirksam.

REIN, KELLER und LOESER dagegen lehnen es ab, dass eine im Rahmen des physiologischen liegende Erniedrigung des Pufferungsvermögens und eine Änderung der absoluten Reaktion der Skelettmuskelgefäße zu dilatieren vermag. Ausserdem ist nach ihren Experimenten am Hund das neutrale Laktat für eine Mehrdurchblutung verantwortlich. Diese Tatsache bestätigten später auch DOMINI und REIN. Auch GOLLWITZER-MEIER lehnt die Blutreaktionsänderung als massgebenden Regelmechanismus ab. Nach ihren Untersuchungen am Warmblütermuskel geht die Unabhängigkeit der Arbeitshyperämie von der Reaktionsänderung des Muskelblutes daraus hervor, dass die Arbeitshyperämie schon erreicht ist, bevor eine Säurewelle eingesetzt hat und der Milchsäuregipfel noch nicht erreicht ist. Auch am mit Monojodessigsäure vergifteten Muskel kommt es zu einer unverminderten Arbeitshyperämie, obwohl keine Säurewelle und nur ein geringer Milchsäureaustritt stattfindet. LULLIES kommt zu dem Schluss, dass nicht das pH als solches die Gefäss-

weite beeinflusst, sondern vasoaktive Stoffe, wenn man annimmt, dass die aktive Reaktion die Bildungs- und Abbaugeschwindigkeit der entscheidenden Stoffe beeinflusst. Ein diesem sehr ähnlicher Vorgang ist die Aktivierung des Kallikreins.

Nach den im ersten Kapitel dargelegten Wirkungsmechanismen des Kallikreins würden auch die von GOLLWITZER-MEIER beschriebenen Ergebnisse nicht gegen eine Kreislaufwirkung des durch kaum messbare Reaktionsverschiebungen aktivierten Kallikreins sprechen. Das Kallikrein wirkt ja nicht erst auf dem Höhepunkt der Säurewelle, sondern schon bei kleinen Reaktionsveränderungen. Ausserdem ist das Kallikrein nur ein Faktor von mehreren, die die lokale Durchblutung beeinflussen. Nach FLEISCH ist der adäquate Reiz der Arbeitshyperämie die Summe aus der H-Ionenkonzentration und den intermediären Stoffwechselprodukten, wie Adenosintriphosphorsäure, Muskeladenylsäure, Acetylcholin. Nach MERKER und SCHOEDEL wirken diese Stoffe auch schon durch Axonreflexe vom Gewebe aus, in dem sie sich bei Minderdurchblutung am Anfang der Muskelarbeit ansammeln. Durch diese Axonreflexe werden cholinergische Stoffe an den Arteriolen freigesetzt, die eine Erweiterung der präkapillaren Gefässgebiete bewirken und den adrenergischen Stoffen entgegen wirken.

All diesen Untersuchungen gemeinsam ist, dass es bei schwerer Muskelarbeit, besonders bei einer solchen, die mit einer Sauerstoffschuld geleistet wird, zu einer vermehrten Anreicherung von sauren Stoffwechselprodukten und zu einem Anwachsen der H-Ionenkonzentration zuerst im Muskel (DUBUISSON, GOLLWITZER-MEIER) und dann im Kapillarblut kommt. Durch diese Verschiebung der aktiven Reaktion des Blutes bei Muskeltätigkeit wird die auf pH-Wechsel sehr empfindlich reagierende Gleichgewichtslage zwischen inaktivem und aktivem Kallikrein mehr auf die Seite des aktiven verschoben. Die Frage dieser Arbeit ist nun: WIRD DADURCH DIE KALLIKREINAUSSCHIEDUNG IM HARN GEGENÜBER DER NORMALEN TAGESAUSSCHIEDUNG VERÄNDERT.

Dieses Problem ist bis jetzt nur einmal als Nebenfund untersucht worden. KRAUT, WERLE, FREY und SCHULTZ sahen bei drei Männern, die nach dreitägiger Bettruhe starke körperliche Arbeit leisteten allerdings nur bei einer Versuchsperson ein Absinken und wieder ein Ansteigen der Kallikreinausscheidung im Harn. Dazu wäre zu sagen, dass eine gewohnte Arbeit nur bedingt mit einer sportlichen Tätigkeit zu vergleichen ist; am ehesten noch mit dem täglichen Training eines Sportlers. Sowohl bei sportlichen Leistungen des Untrainierten als auch im Wettkampf des Leistungssportlers wird der Organismus wesentlich stärker beansprucht und damit tritt wahrscheinlich auch der Kallikreinmechanismus über die besprochenen Veränderungen im Blut mehr in Tätigkeit als bei einer gewohnten Arbeit, die zu einer gewissen Rationalisierung des Organismus führt.

Die Versuchspersonen waren fünf gut trainierte Langstreckenläufer, drei Sportstudenten und mehrere Studenten, die alle mehr oder weniger gut für körperliche Leistungen trainiert waren. Aus der verschiedenen Eignung der Versuchspersonen ergab sich die Mannigfaltigkeit der ausgeführten Übungen. Es wurde dabei versucht, die Übung für den Einzelnen möglichst anstrengend zu gestalten. Die Kallikrein-Ausscheidung wurde nach Radfahren, Laufübungen, Bergsteigen und Gymnastik untersucht.

Zur Bestimmung der Kallikrein-Tagesausscheidung wurde die 24-Stundenmenge des Harns verwendet. Bei den meisten Versuchen wurde vom Ende der Leistung an 24 Stunden der Urin gesammelt. Nur bei langdauernden Arbeiten, wie Bergsteigen, wurde schon während der Arbeit mit dem Sammeln des 24-Stunden-Urins begonnen. Zum Vergleich wurde die 24-Stunden-Harnmenge an einem Tag bestimmt, an dem die Versuchsperson ihrer üblichen Beschäftigung nachging und keine aussergewöhnliche Arbeit leistete. In allen Versuchen wurde die gewohnte Kost gegessen.

Der Urin war mit Toluol überschichtet und wurde möglichst bald in den Kühlschrank gebracht. Aus dem abgemessenen Gesamtvolumen wurden Proben von 50 oder 100 ccm entnommen und 24 Stunden in Cellophanbeuteln gegen fließendes Brunnenwasser dialysiert. Danach wurde das Endvolumen gemessen und nun der Kallikrein-Gehalt am Hund durch Vergleich mit der festgelegten Standardeinheit bestimmt. Die Kallikrein-Messung am Hund wurde folgendermassen durchgeführt:

Das Tier wurde mit "Pernocton", subcutan injiziert, narkotisiert. Zur Blutdruckmessung wurde ein Quecksilbermanometer in eine Carotis eingebunden, wobei auf den Vagus zu achten ist. Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit diente 20%ige Magnesiumsulfatlösung. Dann wurde in die Vena saphena magna eine Dauerkanüle eingebunden, durch die die Hameinspritzung gemacht wurde. Der Kallikreingehalt wurde bestimmt, indem die Wirkung des Harns auf den Blutdruck des Hundes mit der des Standardpräparates verglichen wurde. Es wurde abwechselnd der zu untersuchende Urin und die Standardlösung injiziert, bis ihre Wirkung übereinstimmte. Im Standardpräparat entspricht 1 ccm Lösung einer Kallikreineinheit, die schon vorher definiert wurde. Diese Werte wurden dann auf das Endvolumen umgerechnet.

Ein Grossteil der Versuche wurde an einem einfachen Fahrrad-Reibungs-Ergometer angestellt. Dabei versuchten die Probanden, eine möglichst hohe Arbeitsleistung zu erreichen. Es wurden Werte von 640-1880 mkp/min errechnet. Diese Werte sind auch im Vergleich mit KNOLL, MÜLLER und KAPOVICH als hoch zu bezeichnen. Die Tretfrequenz war bei den einzelnen Versuchspersonen und Versuchen verschieden, sie wurde aber in den einzelnen Versuchen konstant gehalten. In der Halbzeit der Übung wurde eine Pause von 10 Minuten eingeschaltet. 5-10 Minuten nach Beginn der Arbeit wurde im allgemeinen der tote Punkt erreicht.

Dabei kam es bei allen Versuchspersonen zu einem starken Schweissausbruch. Nun wurde meistens mit der gleichen Tretfrequenz weitergetreten. Erst am Schluss der Übung wurde die geforderte Leistung nur mit grosser Anstrengung eingehalten. Alle Versuchspersonen waren danach ziemlich erschöpft. Die Versuche fanden bei Zimmertemperatur in einem gut durchlüfteten Raum statt.

Die gleiche Gruppe Studenten turnte eine Stunde 50 Minuten schwere Konditionsgymnastik, für die sie nicht trainiert war. Die Übung wurde wegen Erschöpfung zweier Leute beendet. Alle klagten zwei Tage danach noch über starken "Muskelkater". Es ist natürlich sehr schwer, die Leistung einer solchen Arbeit ohne Gaswechsel-Messgeräte zu werten. KENEDY fand einen 6fach-10fach erhöhten Stoffwechsel gegenüber dem Ruhewert bei schwerer Gymnastik.

In einem weiteren Versuch trieben dieselben Leute fünf Stunden Sport, indem sie Fussball, Tennis spielten, 3000 und 1000 Meter liefen, ausserdem Kugel und Speer warfen.

Ein Teil der Studenten spielte Basket-Ball, 1 - 2 1/2 Stunden. Dieses Spiel ist für Leute, die es nicht gut beherrschen, wegen seines kurzen, schnellen Laufens und Stoppens sehr anstrengend.

Dagegen wurde der 10.000-Meter-Lauf, ein Teil der Leichtathletik, die Berg- und Skitouren von Versuchspersonen ausgeführt, die für diese Leistungen trainiert waren.

Für den 10.000-Meter-Lauf wurden fünf Langstreckenläufer untersucht. Sie liefen die 10.000 Meter in ca. 50 Minuten als Training. Bis zum Endspurt hielten die Läufer ein möglichst gleichmässiges Tempo ein. Sie trainierten zweimal in der Woche.

Die Hochtour wurde von drei Personen gemacht. Dabei wurden 1600 m (von ca. 1800-3400 m über dem Meeresspiegel) mit einer durchschnittlichen Neigung von ca. 30 Grad in 4 1/2 Stunden durchstiegen. Dazu kamen 4 1/2 Stunden Abstieg bis ins Tal. Jeder Mann trug einen Rucksack von ca. 7 Kilo. Am Tag vorher wurden 3 1/2 Stunden vom Tal auf die Hütte gestiegen (900 m Höhenunterschied).

Die vier Sportstudenten liefen 100 m, sprangen weit, warfen Speer und spielten Basket- und Faustball. All diese Übungen wurden im Rahmen einer Prüfung, also wettkampfmässig durchgeführt.

Zwei Versuchspersonen trainierten mit Gewichten. Die Einzelheiten darüber sind in der Tabelle der Ergebnisse enthalten.

Nach all diesen Versuchen wurde wie beschrieben der Kallikreingehalt des 24-Stunden-Harns bestimmt.

VERSUCHSERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Der Kürze und der Übersichtlichkeit wegen sind die Ergebnisse in Tabellenform zusammengefasst.

Betrachten wir zuerst die Harntagesmengen, so sehen wir, dass die Werte der Arbeitsversuche, verglichen mit den Werten der Normversuche, auch bei den Dauerleistungen nicht erniedrigt sind. Dies kommt wahrscheinlich daher, dass die Versuchspersonen nach Verlangen tranken und so ihre extrarenalen Wasserverluste auffüllten. VON KRÜGER beobachtete allerdings, dass die Harnmenge von der Muskulararbeit nicht beeinflusst wird. THORNTON und WHITE fanden sogar eine Verdünnung des Harns nach Muskulararbeit. Die in zwei Fällen bei Versuchsperson 3 und 4 unverhältnismässig grosse Harnausscheidung kann erklärt werden! Die beiden Versuchspersonen tranken am Versuchstag, trotz des Gebotes "normal zu leben", eine ziemliche Menge Bier. Die Kallikrein-Ausscheidung blieb übrigens, das sei nebenbei bemerkt, trotz der starken Diurese in der Norm der Versuchsperson. Dies entspricht den im ersten Teil der vorliegenden Arbeit erwähnten Beobachtungen von KRAUT und anderen, dass die Schwankungen des Harnvolumens der Kallikrein-Konzentration entgegengesetzt sind und so die Tagesmenge etwa gleich bleibt.

Nun wenden wir uns dem eigentlichen Thema zu, nämlich der Frage: Beeinflusst die Muskeltätigkeit die Ausscheidung von Kallikrein im Harn?

Vergleicht man nun die Tagesausscheidung der einzelnen Personen miteinander, so sieht man ziemlich grosse Unterschiede der Werte von Versuchsperson zu Versuchsperson. Bei ein- und derselben Versuchsperson dagegen ist die Kallikrein-Ausscheidung pro Tag etwa gleich, wenn wir eine Schwankungsbreite innerhalb der einzelnen Personen in Betracht ziehen. Bei den früheren Versuchen von KRAUT u. a. kamen Schwankungen bis über 150 K.E. beim gleichen Versuch und der gleichen Person vor. So grosse Schwankungen treten in den vorliegenden Versuchen bei der gleichen Person ein paarmal auf. Sowohl innerhalb der Arbeitsversuche als auch im Vergleich von Ruhe zu Arbeitsversuchen. Wenn wir die Kallikrein-Ausscheidung der Arbeitsversuche und die Kallikrein-Ausscheidung der Normversuche, Einzelwerte wie Mittelwerte, miteinander vergleichen, so sehen wir sowohl Erhöhungen als auch Senkungen der Arbeitswerte. Doch liegen diese Schwankungen fast alle in den oben erwähnten Bereichen und können eigentlich nicht beweisend für eine Kallikreinerhöhung oder -erniedrigung angesehen werden.

Betrachtet man weiterhin die Kallikrein-Werte nach den verschiedenen Übungen bei ein und derselben Person im Zusammenhang mit der Frage: Wird durch die verschieden schwere Muskulararbeit ein Einfluss auf die Kallikrein-Ausscheidung ausgeübt, so kann man auch hier kaum eine Beziehung zwischen Grösse der Arbeitsleistung und der Kallikreinausschüttung erkennen. Sehen wir uns jetzt dazu die Übungen und Kallikreinwerte der Versuchsperson 1 an. Bei drei Ergometer-Versuchen, von denen zwei Versuche eine fast gleiche Arbeitsleistung und ein Versuch die doppelte Arbeitsleistung erforderte, war die Kallikrein-Ausscheidung fast

Versuchs- person	Art der Leistung	K.E.u. Harn pro Tag bei Leistung	K.E. u. Harn pro Tag ohne Leistung
B. K. 1. 193 cm, 87 kg	5 Std. Leichtathletik,	123 K.E.	
	Fussball und Tennis	in 1000 ml.	
	7stündige Klettertour	243 K.E.	
		in 1420 ml.	
	1 1/2 Std. Basketball	268 K.E.	
		in 1564 ml.	
	2 1/2 Std. Basketball	270 K.E.	
		in 1145 ml.	
	1 Std. Basketball	349 K.E.	
		in 1552 ml.	
	9stündige Skitour	284 K.E.	
		in 1402 ml.	
	Fahrradergometer	222 K.E.	237 K.E.
H. F. 2. 167 cm, 63 kg	2mal 50 min. 840 mkp/min	in 1426 ml.	in 1242 ml.
	Fahrradergometer	230 K.E.	286 K.E.
	60 min. 840 mkp/min	in 718 ml.	in 1540 ml.
	Fahrradergometer	229 K.E.	216 K.E.
	50 min. 1120 mkp/min	in 915 ml.	in 1389 ml.
	Durchschnitt	250 K.E.	246 K.E.
		in 1240 ml.	in 1390 ml.
	5 Std. Leichtathletik,	176 K.E.	
	Fussball und Tennis	in 680 ml.	
	2 Std. schwere Konditions- Gymnastik	184 K.E.	126 K.E.
J. G. 3. 165 cm, 66 kg		in 754 ml.	in 440 ml.
	Fahrradergometer	133 K.E.	150 K.E.
	60 min. 640 mkp/min	in 883 ml.	in 506 ml.
	5 Std. Leichtathletik,	140 K.E.	
	Fussball und Tennis	in 500 ml.	
	2 Std. schwere Konditions- Gymnastik	127 K.E.	166 K.E.
		in 335 ml.	in 560 ml.
	Fahrradergometer	156 K.E.	93 K.E.
	50 min. 1020mkp/min	in 1816 ml.	in 785 ml.
	5 Std. Leichtathletik,	59 K.E.	
G. K. 4. 169 cm, 67 kg	Fussball und Tennis	in 620 ml.	
	2 Std. schwere Koditions- Gymnastik	147 K.E.	151 K.E.
		in 595 ml.	in 660 ml.
	Fahrradergometer	104 K.E.	126 K.E.
	62 min. 770 mkp/min	in 1288 ml.	in 550 ml.

Versuchs- person	Art der Leistung	K.E. u. Harn pro Tag bei Leistung	K.E. u. Harn pro Tag ohne Leistung
W. B. 5. 171 cm, 67 kg	5 Std. Leichtathletik,	84 K.E.	
	Fussball und Tennis	in 550 ml.	
	2 Std. schwere Konditions- Gymnastik	157 K.E. in 760 ml.	57 K.E. in 590 ml.
	Fahrradergometer	140 K.E.	151 K.E.
	52 min. 740 mkp/min	in 851 ml.	in 696 ml.
A. Sch. 6. 191 cm, 74 kg	5 Std. Leichtathletik,	53 K.E.	97 K.E.
	Fussball und Tennis	in 610 ml.	in 1400 ml.
	Fahrradergometer	53 K.E.	81 K.E.
	50 min. 1020 mkp/min	in 717 ml.	in 962 ml.
	2 Std. schwere Konditions- Gymnastik	138 K.E. in 939 ml.	
A. T. 7. 182 cm, 72 kg	Fahrradergometer	117 K.E.	
	52 min. 980 mkp/min	in 795 ml.	
	Gymnastik: 1 Std.		
	3 mal je 10 Kniebeugen mit 75 kg.	123 K.E. in 695 ml.	
	Drücken im Stehen	91 K.E.	109 K.E.
	3 mal je 10 m. 60 kg	in 612 ml.	in 693 ml.
	Drücken im Liegen	137 K.E.	
	3 mal je 10 mit 75 kg	in 1000 ml.	
	3 mal je 100 Aufrichten aus dem Liegen	117 K.E. in 820 ml.	
	3 mal 30 Liegestützen		
	Durchschnitt	119 K.E. in 810 ml.	
	2 Std. schwere Konditions- Gymnastik	128 K.E. in 520 ml.	
M. 8. 178 cm, 74 kg	die gleiche Gymnastik wie Versuchsperson 7.	153 K.E. in 1264 ml.	
		133 K.E.	114 K.E.
		in 930 ml.	in 1075 ml.
		288 K.E.	
		in 880 ml.	
		121 K.E. in 820 ml.	

Versuchs- person	Art der Leistung	K.E. u. Harn pro Tag bei Leistung	K.E. u. Harn pro Tag ohne Leistung
	1 1/2 Std. Basketball	299 K.E. in 1410 ml.	
F. K.			
9.	50 Min.	184 K.E.	226 K.E.
192 cm,	10 20 mkp/min.	in 821 ml.	in 760 ml.
84 kg	60 Min.	317 K.E.	
	1230 mkp/min.	in 826 ml.	
	nach 7stündiger	288 K.E.	
H. A.	Klettertour	in 980 ml.	
10.	Fahrradergometer	456 K.E.	459 K.E.
190 cm,	37 min. 1380 mkp/min.	in 1001 ml.	in 998 ml.
81 kg	41 min.	302 K.E.	
	1240 mkp/min.	in 1495 ml.	
S. A.	nach 7 stündiger	288 K.E.	
11.	Klettertour	in 850 ml.	187 K.E.
176 cm,	Fahrradergometer	202 K.E.	in 790 ml.
69 kg	50 min. 1020 mkp/min.	in 799 ml.	
H., 12.		295 K.E.	146 K.E.
171 cm,		in 960 ml.	in 780 ml.
62 kg			
I., 13.		75 K.E.	80 K.E.
165 cm,		in 240 ml.	in 285 ml.
55 kg			
W., 14.	ca. 10.000 m Trainings-	369 K.E.	194 K.E.
179 cm,	lauf in 50 min.	in 1098 ml.	in 7955 ml.
68 kg			
W., 15.		171 K.E.	205 K.E.
178 cm,		in 668 ml.	in 1220 ml.
70 kg			
G., 16.		90 K.E.	95 K.E.
173 cm,		in 585 ml.	in 505 ml.
65 kg			
I., 17.		285 K.E.	278 K.E.
179 cm,		in 720 ml.	in 950 ml.
77 kg			
II., 18.	2 Std. 100 m Laufen,	189 K.E.	305 K.E.
174 cm,	Weitsprung, Speerwurf,	in 520 ml.	in 860 ml.
89 kg	Basket-Ball und		
	Faustball		
III., 19		342 K.E.	186 K.E.
182 cm,		in 960 ml.	in 580 ml.
81 kg			

Versuchsperson	Art der Leistung	K. E. u. Harn pro Tag bei Leistung	K. E. u. Harn pro Tag ohne Leistung
F. M. 20.	2 Std. Basket-Ball	98 K. E. in 740 ml.	69 K. E. in 1032 ml.
168 cm, 65 kg	53 min. 960 mkp/min.	97 K. E. in 884 ml.	
A. K., 21.			
185 cm, 80 kg	2 Std. Basket-Ball	330 K. E. in 112 ml.	191 K. E. in 1064 ml.
U. K., 22.	Fahrradergometer	185 K. E. in 898 ml.	167 K. E. in 1210 ml.
182 cm, 71 kg	50 min. 1880 mkp/min. 53 min. 1780 mkp/min.	159 K. E. in 644 ml.	
D. H., 23.	Fahrradergometer	106 K. E. in 727 ml.	123 K. E. in 804 ml.
186 cm, 70 kg	57 min. 880 mkp/min.		

gleich. Die Versuche wurden unter gleichen Bedingungen gemacht. Bei den Basketball-Spielern wurde bei der kürzeren Spielzeit sogar eine höhere Kallikreinausscheidung festgestellt als bei den längeren Spielzeiten. Ähnliche Ergebnisse können auch bei den anderen Versuchspersonen aus der Tabelle ersehen werden.

Im grossen und ganzen sehen wir also, dass die Tagesausscheidung von Kallikrein, obgleich individuell verschieden, für ein und dieselbe Person bei Beachtung der Schwankungen ziemlich gleich ist. Diese Beobachtung stimmt mit den von KRAUT u. a. gemachten Versuchen über die Kallikreinausscheidung überein. Weiterhin kann man sagen, dass die Kallikrein-Werte nach Arbeitsleistung im Vergleich zu den Ruhe-Werten im Bereich der normalen Schwankungen und Fehlergrenzen liegen. Nur bei einer Übung, nämlich den 5 Stunden Leichtathletik, die von fünf Studenten ausgeführt wurden, kam es bei drei Leuten zu einer Erniedrigung der Harn- wie auch der Kallikreinausscheidung. Die Übung fand bei ziemlich heissem Wetter im Freien statt. Ich komme auf diesen Fall noch einmal zurück.

Mit aller Vorsicht kann man vielleicht, betrachtet man die Körpermasse der einzelnen Versuchspersonen, einen Zusammenhang zwischen Kallikreinausscheidung und Konstitution vermuten. Bei grossen und schweren Leuten ist die Kallikreinausscheidung in den vorliegenden Versuchen meistens höher als bei den kleinen oder asthenischen Typen. Mit den Harnmengen hängt diese verschiedene Kallikreinausscheidung nicht zusammen, wie man aus den Tabellen ersehen kann. Vielleicht sind diese höheren Werte mit einem - analog den grösseren Körpermassen - grösseren Stoffwechsel und damit mit einem grösseren Bedarf zu erklären. Vom Stoffwechsel abhängig scheint die Kallikreinausscheidung zu sein. KRAUT u. a. fanden bei alten Leuten nur mehr ein Sechstel der normalen Ausscheidung. Auch

bei Leuten, die wegen einem Beinbruch lange ruhig lagen, senkte sich die Kallikreinausscheidung gegen die Norm. Bei kurzer Ruhe tritt diese Senkung nicht unbedingt ein. Gegen die stoffwechselbedingte Erhöhung der Kallikreinausscheidung spricht der sehr hohe Wert von 660 K.E. im Urin eines Kretins. Dies ist allerdings eine Einzelbeobachtung (WERLE und KORSTEN). Eigentlich müsste die Ausscheidung von Kallikrein, wäre sie vom Stoffwechsel abhängig, in unseren langdauernden und sehr anstrengenden Versuchen wie Bergsteigen erhöht sein, denn dies ist ja mit den grössten Stoffwechselerhöhungen, die pro Tag erreicht werden können, verbunden. Doch zeigt sich gerade bei diesen Versuchen in keinem Fall eine augenscheinliche Veränderung der Kallikreinausscheidung.

Bei diesen langdauernden Übungen des Trainierten könnte der Einwand gemacht werden, dass das Kallikrein nur am Anfang der Muskeltätigkeit, wenn die sauren Dissimilationsprodukte sich anhäufen, mehr aktiviert wird. Später kehrt nach BANG u. a. die Milchsäure zur Norm zurück, wenn die Gesamtheit der Kreislaufregulation eine genügende Durchblutung gewährleistet und es so zu einem Ausgleich zwischen Angebot und Nachfrage kommt, dem sogenannten "steady state". Auch das pH wird beim Trainierten weniger Schwankungen unterlegen sein (BOCK u. a.). Dazu kommt noch die von PETREN und Mitarbeitern beschriebene Vermehrung der Kapillaren pro cm^2 im Muskel beim Trainierten, die eine bessere Durchblutung gewährleistet. Dieser Einwand würde in unseren Versuchen am ehesten für die 10.000 m - Läufer und Bergsteiger zutreffend sein. Doch fand KLOTSCHKOW am Ende eines 10.000 m - Laufes bei einem Wettkampf eine Sauerstoffschuld von 22,78 Litern, was für eine erhebliche Säuerung des Blutes und damit eine vermehrte Kallikreinaktivierung sprechen würde. Bei den von uns untersuchten, gut trainierten Läufern ist die Sauerstoffschuld sicher nicht so hoch; denn sie liefen die 10.000 m als Training. Ähnlich dürften die Vorgänge im Organismus bei den Bergtouren sein. Die Länge der Übung erlaubt keine wesentliche Sauerstoffschuld, und damit Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten. Doch kommt es gerade beim Klettern nicht mehr zu einer regelmässigen Beanspruchung des Körpers, sondern es wechseln Phasen starker Anstrengung mit Phasen der Ruhe ab. Nach all den schon beschriebenen Vorgängen müsste dieser Wechsel ein dauerndes Aktivieren-Inaktivieren des Kallikreins herbeiführen. Weiterhin könnte man bedenken, dass das bei der Muskelarbeit gebildete Kallikrein nicht direkt nach der Übung ausgeschieden wird, sondern zu einem späteren Zeitpunkt. Doch da müsste die Kallikreinausscheidung gerade wieder bei den Bergtouren vermehrt erscheinen, denn es wurde ja schon beim Hüttenanstieg am Tag zuvor eine beträchtliche Arbeit geleistet.

Es lassen sich also keine wesentlichen Unterschiede in der Kallikreinausscheidung nachweisen, trotzdem die Arbeitsbelastung und damit die Kreislaufbelastung in den einzelnen Versuchen verschieden schwer war. Deshalb muss man nach anderen Gründen suchen, die dieses Gleichbleiben der Kallikreinausscheidung erklären.

Ein Grund ist vielleicht: Das Kallikrein wird im Blut in einer Gleichgewichtsreaktion wirksam, d. h. bei einem Ansteigen der H-Ionen-Konzentration wird ver-

mehrt aktives Kallikrein frei, das bei der Normalisierung der Blutreaktion wieder inaktiviert wird. Man könnte sich nun vorstellen, dass auch nach einer Mehrbelastung dieses Mechanismus durch schwere Muskulararbeit das vermehrt gebildete Kallikrein im Sinne der Gleichgewichtsreaktion wieder in die inaktive Form übergeht und so nicht vermehrt im Harn erscheint.

Auch wäre zu bedenken, dass nur ein Teil des aktiven Kallikreins ausgeschieden wird und der restliche Teil im Körper abgebaut wird, wie das beim Kallidin und bei anderen Kreislaufhormonen der Fall ist. Dagegen spricht aber die höhere Ausscheidung bei Dauerinfusionen von K.E. Allerdings sind dies unphysiologisch hohe Dosen. Eine weitere Überlegung ist: Wird das aktive Kallikrein bei einer Mehrausschüttung ins Blut nach Muskulararbeit auf anderen Wegen ausgeschieden? Im toten Punkt wird nach SNAPER und GRÜNBAUM durch die vermehrte Schweißsekretion ein Teil der sauren Stoffwechselprodukte ausgeschieden und so die Säuerung des Blutes herabgesetzt. Ein Teil des Kallikreins könnte auf diesem Weg den Körper verlassen. Die oben erwähnte Erniedrigung der Kallikreinwerte nach den fünf Studen Leichtathletik bei Hitze könnte darin ihre Erklärung finden.

All diese Erklärungen für das Gleichbleiben der Kallikreinausscheidung im Harn sind wenig befriedigend. Am stichhaltigsten erscheint die Erklärung, dass das Kallikrein in einer Gleichgewichtsreaktion wirksam ist, und es so nicht zu einer messbaren Mehrausscheidung kommt.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurde, ob die Kallikreinausscheidung im Harn durch körperliche Leistung verändert wird. Als Voraussetzung wurden besprochen: die H-Ionenkonzentration steigt bei Muskeltätigkeit im Kapillarblut an. Dabei wird in der auf pH-Verschiebungen empfindlich reagierenden Gleichgewichtsreaktion zwischen inaktiviertem und aktiviertem Kallikrein mehr aktives Kallikrein freigesetzt.

Die Versuchspersonen waren, ausgenommen fünf Langstreckenläufer, Studenten in einem mehr oder weniger guten Trainingszustand für körperliche Leistung. Die Kallikrein-Ausscheidung wurde aus der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnmenge nach verschieden langer und schwerer Muskularbeit bestimmt. Der Kallikreingehalt des Harns wurde am Hund durch Vergleich mit der Standardeinheit festgestellt.

Dabei wurde gefunden:

Die 24-Stunden-Harnmenge nach der Muskularbeit ist etwa dieselbe wie bei den Normversuchen. Es wurde dies diskutiert.

Die Tagesausscheidung von Kallikrein, obgleich individuell verschieden, ist für ein und dieselbe Person ziemlich gleich. (Dies stimmt mit den von KRAUT und anderen gemachten Beobachtungen überein).

Weiterhin zeigt sich, dass die Kallikreinwerte im 24-Stunden-Harn nach Muskularbeit, werden sie mit den Normwerten verglichen, nicht gegen diese verschieden sind.

Ein Zusammenhang zwischen Konstitution und Kallikreinausscheidung, der nach den vorliegenden Versuchen zu bestehen scheint, wurde besprochen. Die Gründe für das Gleichbleiben der Kallikrein-Ausscheidung nach körperlicher Leistung wurden zu erklären versucht.

LITERATURVERZEICHNIS

- Asmussen, E.: Acta. Physiol. scand. 20, 125
- Atzler, H. u. Lehmann, G.: Pflüg. Arch. 190, 188 u. 193, 463
- Bang, O.: Arbeitsphysiol. 7, 544, (1934)
- Bang, O.: Scand. Arch. Physiol. (Berlin u. Leipzig) 74,
Suppl. X, 51, 1936
- Barr, D. u. Himwich, E.H.: J. biol. Chem. 55, 539, 1923
- Dennig, H.: Schweiz. med. Wschr. 1937, 559
- Dill, D.B., Talbot, J.H. u. Edwards, E.:
J. of Physiol. 69, 267, 1930
- Dill, D.B.: Physiol. Reviews, 16, 236, 1936
- Domini, G. u. Rein, H.: Pflüg. Arch. 246, 608, 1942
- Dubuisson, M.: Experientia 3, 213, 1947
- Dulige, E.: Klin. Wschr. 1937, 186 u. Arbeitsphys. 9, 414,
1937
- Eskilden, P.: Ber. ges. Physiol. 135, 122
- Fleisch, A.: Zschr. f. Biologie 88, 573
- Fleisch, A.: Pflüg. Arch. 239, 362, 1936
- Fleisch, A. u. Sibul, I.: Pflüg. Arch. 231, 187, 1933
- Frey, E.K. u. Kraut, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 133, 1, 1928
- Frey, E.K. u. Werle, E.: Klin. Wschr. 12, 600, 1933
- Frey, E.K.: Arch. Klin. Chirurg. 142, 663, 1926
- Frey, E.K., Werle, E. u. Sackers, E.:
Z. ges. exp. Med. 96, 404, 1935
- Friedmann, E.E. u. Baborka, C.J.:
J. of Biol. Chem. 141, 993, 1947
- Full, F. u. Herxheimer, H.: Klin. Wschr. 1926, 228
- Galenhofer, K., Heusel, H. u. Papenberg, J.:
Leistungen und Ergebnisse der neuzeitlichen Chirurgie,
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958
- Ganter, G.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 138, 276, 1928

- Gollwitzer-Meier, K. Dunker, E.:
Pflüg. Arch. Physiol. 253, 252, 1950/51
- Gollwitzer-Meier, K.: Pflüg. Arch. 245, 385
- Gollwitzer-Meier, K.: Lancet 258, Nr. 6601, 381, 1950
- Greene, C.W.: J. of Pharm. and exp. Therap., 57, 98, 1936
- Hellebrandt, F.A., Baemstein, H.D. u. Hoopes, S.L.:
Am. J. Physiol. 107, 370, 1934
- Hill, A.V., Lupton u. Long, C.N.:
Proc. roy. Soc. London B 97, 118, 1925
- Heusner, W.W. u. Bernauer, E.M.:
J. Appl. Physiol. 9, 171, 1956 u. 21, 280, 1950
- Karpovich, P. u. Pestrekov: Research Quart 12, 432, 1941, zit. aus Muscular Activity v.P. Karpovich
- Karpovich, P.: Physiology of Muscular activity 1952 Saunders Philadelphia & London
- Kenedy, T.F.: J. Royal Army Med. Corps. 61, 108, 185, 257
- Knoll, W.: Arbeitsphys. 9, 414, 1935/37
- Knoll, W.: Normale u. path. Physiologie der Leibesübungen, Leipzig
- Klotschkow, L.A. u. Wassiljewa, E.S.:
Arbeitsphysiol. 7, 62, 1934
- Kraut, H., Frey, E.K. u. Werle, E.:
Z. physiol. Chemie 189, 97, 1930
- Kraut, H., Frey, E.K. u. Bauer, E.:
Z. physiol. Chemie 175, 97, 1928
- Kraut, H., Frey, E.K., Werle, E. u. Schultz, F.:
Z. physiol. Chemie 230, 259, 1934
- Krayer, O. u. Rühl, A.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 162, 70, 1931
- Laug, E.P.: Am. J. Physiol. 107, 687, 1934
- Leake, Ch.D., Hall, F.G. u. Koehler, A.E.:
Am. J. Physiol. 65, 386, 1923
- Lullies, Homburg Saar zitiert nach Gollwitzer-Meier,
Ref. Ber. Physiol. 139, 204, 1950

- Margaria und Talenti: Boll. Soc. Biol. sper. 7, 182, 1932
- Merker u. Schödel: Pflüg. Arch. 250, 1
- Müller, E.A.: Arbeitsphysiol. 9, 554, 1936
- Nielsen, M.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Leipz.) 74
Suppl. X, 87, 1936
- Petren, T., Sjostrand, T. u. Sylven, B.:
Arbeitsphysiol. 9, 376, 1936
- Rein, H., Keller, J. u. Loeser, A.:
Z. Biol. 90, 260, 1930
- Robinson, S., Edwards, H.T. u. Dill, D.B.:
Science 85, 404, 1937
- Robinson, S. u. Hormon, P.H.:
Am. J. Physiol. 132, 757, 1941
- Jervell, O.: Norsk. Mag. Laegevidensk. 95, 835, 841, 1934,
zit. nach Atzler Erg. d. Physiol. 41
- Snaper u. Grünbaum: zit. nach Knoll, W., Arbeitsphysiol. 9, 414, 1936
- Schwertfeger: Inaug. Diss. Med. Fak. München 1948
- Thörner, W.: Arbeitsphys. 2, 116, 1932
- Thornton u. White: zit. nach v. Krüger, Arbeitsphysiol. 10, 12, 1938
- Voss, R.: Zschr. exp. Med. 100, 631, 1937
- Werle, E. u. Roden, P. von: Biochem. Z. 286, 213, 1936
- Werle, E.: Biochem. Z. 273, 291, 1934
- Werle, E. u. Berek, U.: Biochem. Z. 320, 136, 1950
- Werle, E. u. Korsten, A.: Z. ges. exp. Med. 103, 153, 1938

An dieser Stelle möchte ich Herm Professor PÖSCHL für die Überlassung des Themas der Arbeit und für seine Hilfe besonders danken.

Herzlich möchte ich mich auch bei Professor WERLE für manchen guten Rat und dafür bedanken, dass er mir in seinem Labor den experimentellen Teil der Arbeit ermöglichte.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Regierungsbaumeisters Ludwig Kubanek und seiner Ehefrau Anna geb. Leixl wurde ich, Bernhard Otto Karl Kubanek, am 28.9.1934 in Freiburg im Breisgau geboren. Die Volksschule besuchte ich zuerst in München. Später, nachdem wir aus München evakuiert waren, zogen wir nach Oberaudorf, das jetzt mein fester Wohnsitz ist. 1954 absolvierte ich das Humanistische Gymnasium Rosenheim, im November 1954 begann ich mit meinem Medizinstudium an der Universität München. Dort bestand ich am 4. März 1957 die ärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich ein Semester in Freiburg i.Br., kehrte wieder nach München zurück, um dort das Studium mit dem Staatsexamen im Juli 1960 zu beenden. In den Ferien meines Studiums arbeitete ich als Famulus im Krankenhaus Oberaudorf und an der Chirurgischen Universitätsklinik München sowie an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg. Nach dem Examen machte ich eine längere Reise nach der Türkei und dem Iran. Jetzt arbeite ich seit Oktober 1960 hier in London an der Post Graduate Medical School in dem Haematologischen Department bis Ende Februar oder Mitte März.

